

Über den Einfluß einiger Fettsäuren
auf die Höhe des
Leber- und Serumcholesterins

von

URSULA JÜTTEMANN

1961

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. med. W. Seitz

ÜBER DEN EINFLUSS EINIGER FETTSÄUREN
AUF DIE HÖHE DES
LEBER-UND SERUMCHOLESTERINS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

URSULA JÜTTEMANN
aus Iserlohn

München
1961

*Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München*



Berichterstatter: Prof. Dr.med. W. Seitz

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr.med. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 20.2.1962

Für die liebenswürdige Überlassung des Themas und die Anregungen zu den Versuchen danke ich Herrn Prof. Dr. med. W. Seitz recht herzlich.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Dr. V. v. Brand für die Unterstützung bei den Versuchen und ihren verständnisvollen Rat.

Der med. techn. Assistentin H. Wilde danke ich für die kameradschaftliche Zusammenarbeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I	EINLEITUNG	1 - 17
II	AUFGABENSTELLUNG	18
III	METHODIK	19 - 22
IV	ERGEBNISSE	23 - 36
	ZUSAMMENSTELLUNG DER ERGEBNISSE	37
V	DISKUSSION	38 - 39
VI	ZUSAMMENFASSUNG	40 - 41
VII	LITERATURVERZEICHNIS	42 - 44

I EINLEITUNG

Butenandt (1) schreibt im Lebensbild über Windaus:

"Er war überzeugt, daß das Cholesterin, ein primärer Bestandteil tierischer Zellen, der sich in ähnlicher Form auch in Pflanzen findet, große Bedeutung besitzen und gewiß in Beziehung zu anderen Stoffen des Zellgeschehens stehen müsse.

1919 gelang Windaus die Überführung des Cholesterins in Cholansäure. Im gleichen Jahre wurde von ihm eine Konstitutionsformel für das Cholesterin vorgeschlagen. 1936 isolierte Windaus das dem Cholesterin verwandte Vitamin D aus Thunfischleberöl.

Die weitere Entwicklung lehrte, daß nicht nur die Gallensäuren und das Vitamin D Verwandte des Cholesterins sind. Es bestätigte sich in der Folge die von Windaus frühzeitig geäußerte Vermutung, daß auch die tierischen und pflanzlichen Herzgifte, die Krötengifte und Digitalisstoffe, die er in zahlreichen Arbeiten untersuchte, sowie gewisse Schaumbildner der Pflanzen, die Saponine, den Sterinen nah verwandt sind. Für die Physiologie und Medizin besonders bedeutsam wurden die Ergebnisse in der Erforschung der Keimdrüsen- und Nebennierenrindenhormone, die sich ebenfalls als Sterinderivate erwiesen. All diese zu einer großen Stoffklasse gehörenden Verbindungen werden als "Steroide" zusammengefaßt."

Da sich Squalen C_{30} , das in Fischleberölen vorkommt, in

6 Isoprenstücke C_5 aufteilen läßt, steht das Cholesterin auch in Verbindung zu den Polyisoprenen, den Pflanzensterinen, dem Kautschuk, den Carotinoiden. (2)

Cholesterin kommt reichlich in der Galle, der Nebenniere, dem ZNS und im Blut vor. Es ist in den Zellen vorhanden als freies Cholesterin, als verestertes und an Lipoproteine gebundenes Cholesterin. Im Darm wird das Cholesterin als Koprosterin ausgeschieden.

Die Biosynthese des Cholesterins:

Acetat - Cholesterin

Acetat - Squalen

Mevalonsäure - Squalen

Squalen - Cholesterin

ist an die Fraktion der Mikrosomen gebunden. (3)

Der größte Teil des im Körper vorhandenen Cholesterins wird in der Leber gebildet. (4) Die aus der β -Oxydation der Fettsäuren und dem Abbau der Kohlenhydrate stammende Essigsäure dient als alleiniges Ausgangsprodukt der Cholesterinsynthese, was mit radioaktiven Isotopen bestätigt werden konnte. (5-8) Bloch und Mitarbeiter (8) konnten zeigen, daß von den 27 Kohlenstoffatomen des Cholesterins 15 aus Methyl $C^{14}H_3$ und 12 aus Carboxyl $C^{13}OOH$, stammten.

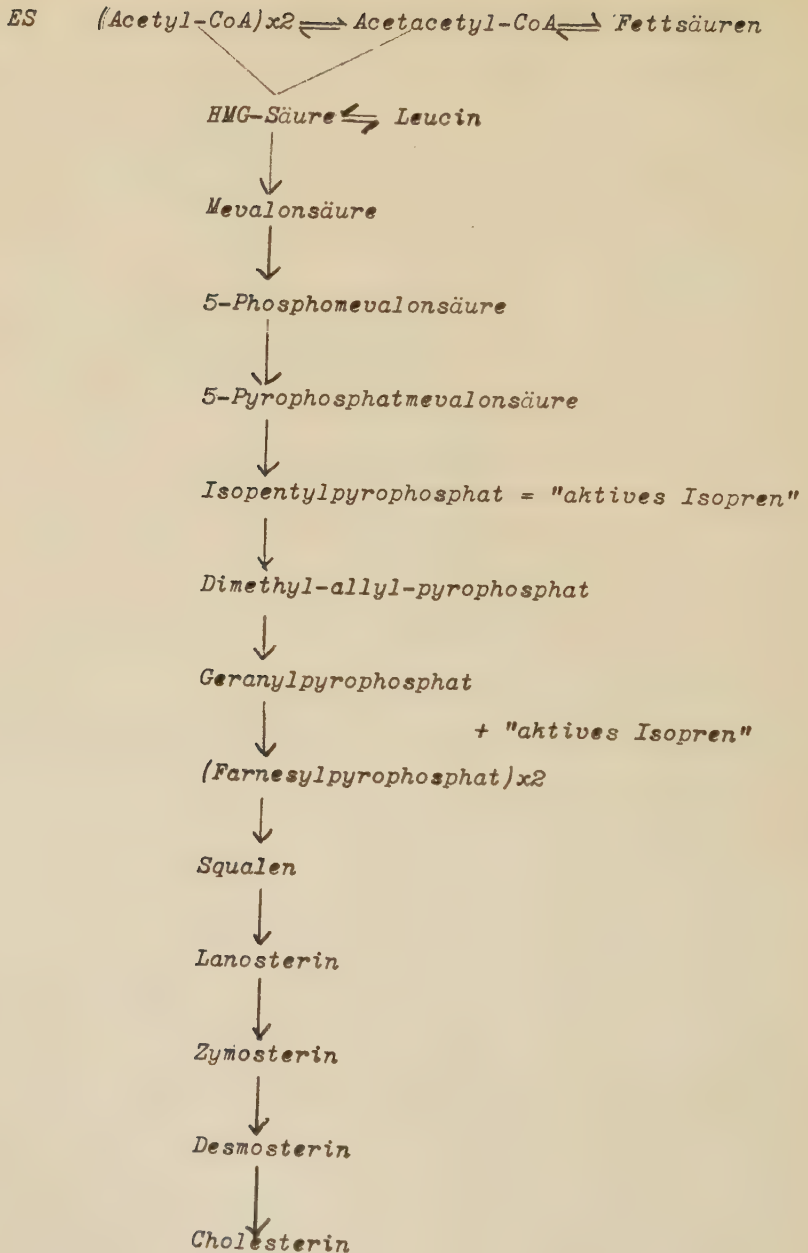
Langdon und Bloch (9) erkannten - bei der Bildung des Cholesterins aus Acetat - Squalen als Zwischenstufe. Sie verabreichten an Ratten markierte Essigsäure, isolierten aus deren Lebern C^{14} Squalen, das weiter an Mäuse verfüttert wurde. Von dem verfütterten C^{14} Squalen

konnten 15% als Cholesterin nachgewiesen werden.

Die Synthese erfolgt sehr rasch. (10) Schon 10 Minuten nach intraperitonealer Injektion von radioaktivem Acetat bei Ratten, konnten Squalen und Lanosterin nachgewiesen werden. Nach 75 Minuten war der radioaktive Kohlenstoff in Cholesterin eingebaut.

Aus Acetacetyl- CoA und Acetyl -CoA entsteht das Kondensationsprodukt β -Hydroxy- β -Methyl-Glutaryl-CoA, in Abkürzung nach Henning (11) (HMG)-Säure, die gleichzeitig eine Station auf dem Abbauweg der Aminosäure Leucin darstellt. - Die aus Hefeextrakten isolierte Mevalonsäure, Dihydroxy-Methyl-Valeriansäure, die strukturell eine große Ähnlichkeit mit der HMG-Säure aufweist, (12) gab den Anlaß, sie als ein Zwischenprodukt in der Cholesterinsynthese zu betrachten.

Durch mehrfache Phosphorylierung der Mevalonsäure entsteht Isopentylpyrophosphat - "das aktive Isopren" - als Bindeglied zwischen Cholesterin und den pflanzlichen Terpenen. Aktives Isopren isomerisiert zu Dimethylallylpyrophosphat, beide zusammen polymerisieren zu Geranylpyrophosphat, letztes wieder mit einem Molekül aktiven Isoprens zu Farnesylpyrophosphat. Zwei Farnesylpyrophosphate ergeben Squalen. Nach der Arbeit von Henning läßt sich die Synthese des Cholesterins kurz, wie folgt, zusammenfassen:



Biosynthese des Cholesterins schematisch nach der Arbeit
von Henning, DMW, 761:1959

Die Bedeutung des Serumcholesterins als eine pathogenetische Möglichkeit der Arteriosklerose ist bekannt. Die physiologisch chemische Forschung richtet ihr Augenmerk vorwiegend auf die Fettenergiebilanz, da die Gefäßlipoidose zweifelsfrei als Präsklerose signifiziert ist. (13) Bei der Arteriosklerose entwickeln sich in der Intima fett -und lipoidhaltige Plaques, die eine Verhärtung, einen Elastizitätsverlust und eine Lichtungseinengung der Gefäßwand bedingen. (14)

An Hand von Sektionen an Fettsüchtigen und Mageren konnte gezeigt werden, daß Fettsucht nicht mit Arteriosklerose vergesellschaftet sein muß, und daß Magerkeit kein Freisein davon bedeutet. (15)

Auch der Pygmyer zeigt eine Prädisposition zur Arteriosklerose (16), während im allgemeinen der Arteriosklerosebefall der Aorta bei einem Leptosomen etwa 20 Jahre später eintritt als beim Pygmyer (17).

Als ein weiteres Argument für die sogenannte "Lipidtheorie" der Atherosklerose gilt die Feststellung, daß bei den meisten Fällen von spontan auftretender Arteriosklerose Erhöhungen des Serumcholesterinspiegels und der Serumlipoproteide nachweisbar sind. (18)

Erhöhte Serumlipidwerte (Phospholipide, Neutralfette, Cholesterin) finden sich bei den symptomatischen Stoffwechselstörungen; Diabetes, Gicht, Lipidnephrose, Myxödem, Addison; auch chronischer Alkoholismus, die Psoriasis und physiologischerweise die Schwangerschaft gehen

mit hohem Serumcholesterin einher.

Bei den essentiellen xanthomatösen Hypercholesterinämien finden sich Erhöhung der Phospholipide und des Cholesterins, während die essentielle xanthomatöse Hyperlipämie vorwiegend durch eine Vermehrung der Neutralfette gekennzeichnet ist.

All diese Stoffwechselkrankheiten prädisponieren primär zur Arteriosklerose, während sonst Hypertonie an erster Stelle genannt wird. Nach Büchner besteht die Möglichkeit, daß sich ein fetthaltiger Film an die Gefäßinnenhaut legt und dadurch den Stoffwechsel des Gefäßes herabsetzt.

Die Speicherkrankheit, Hand-Schüller-Christian-Cholesterin-granulomatose, zeigt im allgemeinen normale Serumlipidwerte und führt nicht schon wie bei der essentiellen Hypercholesterinämie und Hyperlipämie in jungen Jahren zur Arteriosklerose. (18)

Die Abhängigkeit der Cholesterinwerte von Alter und Geschlecht sind besonders ausgeprägt. Das Serumcholesterin der Männer erfährt im Durchschnitt zwischen dem 20. und 55. Lebensjahr einen Anstieg, während bei der Frau eine Erhöhung erst nach der Menopause zu verzeichnen ist. (19)

Bei über 1000 Fällen von Coronarsklerose und allgemeiner Sklerose ließen sich Parallelen zum Alter und zur Höhe des Cholesterinspiegels ziehen. (20) D. Brunner und Mitarbeiter (21) konnten jedoch bei den Yehemiten, die vor 10 Jahren aus dem mittleren Arabien nach Israel auswanderten, aber an ihren heimatlichen Lebensbräuchen festgehalten hatten, nachweisen, daß in den einzelnen Lebensabschnitten keine

Unterschiede hinsichtlich der Höhe des Cholesterins bestehen und somit der Cholesterinanstieg kein physiologisches Begleitsymptom des Alterns ist. Die verschiedenen Umweltbedingungen, sei es Ernährung, Mangel an Bewegung, Nikotin -und Alkoholabusus, seien es erhöhte psychische Belastungen und Stress-situationen, lassen den Serumcholesterinspiegel ansteigen.

Nicht alle Länder sind gleichermaßen von Coronarsklerose und allgemeiner Sklerose befallen. Im Gegensatz zu Amerika und einigen nordischen Ländern, Finnland und Schweden, weisen die Japaner, Chinesen, die Bantus nur geringen arteriosklerotischen Befall auf.

W. Schrade und Mitarbeiter(22) konnten feststellen, daß bei Gesunden und Arteriosklerotikern hinsichtlich der einzelnen Fettsäuren der Serumlipidfraktionen Unterschiede bestehen. Bei jüngeren Gesunden entfallen von den Fettsäuren der Cholesterinester im Mittel 47,08% auf Linolsäure, 9,26% auf die mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Bei älteren Gesunden 44,78% auf Linolsäure, 7,89% auf die anderen Polyensäuren.

Bei Patienten mit Hyperlipämie und bei Arteriosklerotikern enthalten die Cholesterinesterfettsäuren nur 38,6% Linolsäure und 7,12% höhere Fettsäuren. Der Abfall der Linolsäure bei Arteriosklerotikern ist statistisch gesichert. An gesättigten Fettsäuren enthalten die Cholesterinester bei Gesunden 12% Palmitinsäure, bei Patienten mit Arteriosklerose allerdings 16,5%. Die Phospholipoide zeigen bei

Gesunden mehr gesättigte Fettsäuren, 42,7%, ebenfalls einen hohen Gehalt an Polyensäuren. Bei der Hyperlipämie sind die ungesättigten Fettsäuren herabgesetzt, dagegen Palmitin- und Oelsäure erhöht. Bei den Glyceriden sind keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

Eine von den viel diskutierten Hypothesen in der Pathogenese der Arteriosklerose ist die Angabe, daß sich bereits zu Beginn der Erkrankung ein hoher Cholesterinspiegel finden soll. Es ist wünschenswert, diesem Anstieg vorzubeugen oder ihm therapeutisch zu begegnen. Sehr günstige Wirkung auf erhöhte Cholesterinspiegel haben:

1. Vitamine

Weitzel und Mitarbeiter(23) konnten durch Gaben von Vitamin A und E die spontane Hühnerarteriosklerose beeinflussen. H.Dam(24) schreibt, daß Vitamin E als Antioxydant die Autoxydation der Polyensäuren in vivo verhindert. Vitamin E wirkt also als Schutz der essentiellen Fettsäuren, derart, daß suboptimale Dosen besser ausgenützt werden können. Von Brand(25) berichtet über eine erhebliche Senkung des Cholesterinspiegels durch Nicotinsäure.

2. Hormone

W.Brückel(26) stellte fest, daß im Vergleich zum Manne die Frau im fortpflanzungsfähigen Alter eine relativ hohe Cholesterinkonzentration in der Alpha-Lipoproteidfraction und eine geringe in den Beta-Lipoproteiden hat. Beim Arteriosklerotiker dagegen finden sich hohe Cholesterinkonzentrationen in der Beta-Lipoproteidkomponente. Der cholesterin-

senkende Effekt natürlicher und synthetischer Östrogene ist durch gewisse unerwünschte Nebenwirkungen begrenzt. Beverly und Mitarbeiter(27) erreichten bei mehreren Patienten durch Gabe von 1-Thyroxin und Trijodthyronin einen Abfall des Serumcholesterins und der Lipoproteide. Ähnliche Ergebnisse erzielten Bauer, McGavach und Swell (28) durch 30mg Trijodthyropropionsäure täglich.

3. Sitosterine

Pflanzensterine und Sitosterine können den Serumcholesterinspiegel deutlich vermindern. (29)

4. verschiedene andere senkende Effekte

Tygestrup und Winkler(30) erkannten während der Untersuchung des Cholesterins bei Tuberkulosekranken eine Senkung desselben durch PAS. Der senkende Effekt sei um so erstaunlicher, da PAS eigentlich eine antithyroide Wirkung habe. Phenyläthyllessigsäure senkt ebenfalls den Serumcholesterinspiegel(31).

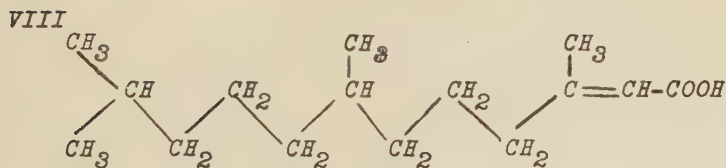
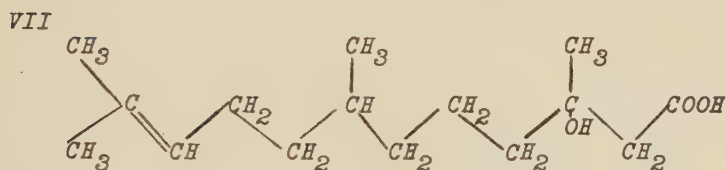
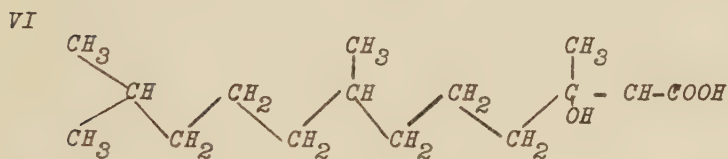
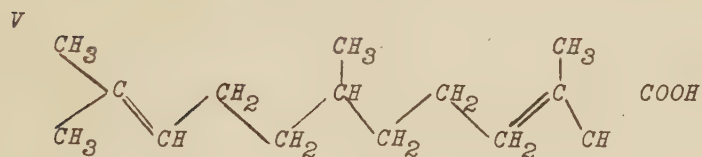
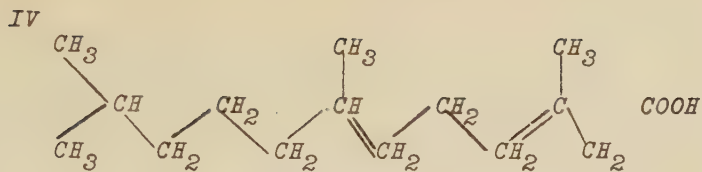
Popjak(32) spricht von drei Möglichkeiten, den Serumcholesterinspiegel zu beeinflussen:

- a. Verhinderung der Absorption des Cholesterins
- b. Stimulierung der Elimination
- c. Hemmung der endogenen Synthese

Theoretisch sei es möglich, die Synthesekette des Cholesterins an irgendeiner Stelle zu unterbrechen. Es sei nicht wünschenswert, dies vor der Bildung von Mevalonsäure zu tun, da die Mevalonsäure noch in andere metabolische Reaktionen als die Cholesterinsynthese einbezogen

sei. Die Kette vorher zu zerstören, hieße in die Steroidsynthese eingreifen. Popjak schreibt folgendes über die Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese.

Von den Leberenzymen wurde hauptsächlich Farnesylpyrophosphat zu einer Carboxylsäure, der farnesoic-acid metabolisiert. Diese farnesoic-acid ist kein Zwischenprodukt in der Cholesterinsynthese, sie hemmt den Gebrauch von Intermediärprodukten in der Cholesterinsynthese. Es wurden noch einige, der farnesoic-acid analoge Säuren, in bezug auf die Synthesehemmung des Cholesterins getestet. Alle analogen Säuren ausser VIII, siehe folgende Formeln, hemmten die Cholesterinsynthese ziemlich stark, IV-VII einschließlic. VIII hatte keine hemmende Wirkung, im Gegenteil sie stimulierte die Umwandlung von Mevalonsäure in Cholesterin. Das Enzym Mevalonkinase, das für den ersten Schritt von Mevalonsäure in 5-Phosphomevalonsäure verantwortlich ist, wird am stärksten von IV beeinflusst. Popjak nimmt an, daß die Säuren IV-VII die physiologische Bedeutung eines Kontrollmechanismus haben.



5. Fettsäuren

Kinsell und Mitarbeiter(33) erkannten bei Stoffwechselversuchen an Patienten bei einer Fettszufuhr vegetabilischen Ursprungs eine Senkung des Cholesterinspiegels, bei animalischem Fett jedoch einen Anstieg desselben. In den Jahren von 1952-1957 zeigten viele Forscher, Kinsell, Bronte-Stewart, Beveridge, Malmros und Wigand, Keys und Mitarbeiter, daß ein hoher Anteil an ungesättigten Fettsäuren im Nahrungsfett für die Senkung des Cholesterinspiegels verantwortlich ist. Ahrens und Mitarbeiter(34) konnten so durch Substitution diätetischer Fette, die reich an ungesättigten Fettsäuren waren, anstelle von gesättigten Fetten, den Cholesterinspiegel sowohl bei Personen mit normalem Serumcholesterin als auch bei Personen mit Hypercholesterinämie senken. Am meisten werden zu diesem Zweck Olivenoel, Rapsoel, Leinoel, Sojaoel, Maisoel und Saffloroel verwendet.

Keys u. M.(35) stellten fest, daß arterielle Erkrankungen durch die diätetischen Fette beeinflusst werden, er rät deshalb, Butter durch Maisoel zu ersetzen. Untersuchungen von Malmros und Wigand(36) mit 150g Mais -und Saffloroel täglich an Patienten verabreicht, zeigten einen bemerkenswerten cholesterinsenkenden Effekt. Raps -und Rüboel, in denen hauptsächlich Erukasäure enthalten ist, wiesen eine mäßige Senkung auf. Gab man zu einer Grundkost als einziges Fett Maisoel, so zeigte sich eine enorme Senkung des Serumcholesterins, ersetzte man das Maisoel durch Butter, so

kam es zu einem Anstieg des Serumcholesterins. Oliven-
oel hat einen schwach senkenden Effekt. Waloeel setzte das
Serumcholesterin deutlich herab. Die stark cholesterinsen-
kende Wirkung linolsäurereicher Fette wie Mais -und Safflor-
oel sprechen für die Bedeutung der Linolsäure. Derselbe
Effekt läßt sich auch durch Leinoel, das mehr Linolen-
säure als Linolsäure enthält, erzielen (37). E. Ahrens u. M. (38)
vermuteten, daß der cholesterinsenkende Effekt um so größer
sei, je ungesättigter die Fettsäuren. Sie schreiben, Kin-
sell und Sinclair seien überzeugt, daß die essentiellen
Fettsäuren die Senkung hervorrufen. So spricht Kinsell (39)
der vierfach ungesättigten Arachidonsäure noch größere Be-
deutung als der Linolsäure zu. Ahrens u. M. (40) verabreich-
ten über mehrere Wochen an Versuchspersonen Menhadenoeel,
das reich an ungesättigten Fettsäuren, aber arm an essenti-
ellen Fettsäuren ist. Vergleichsweise wurde Maisoel gegeben.
Ein durch Maisoel herabgesetzter Cholesterinspiegel wurde
durch Menhadenoeel noch weiter gesenkt und stieg bei Mais-
oelzuführung wieder an. Bei einer dreißig jährigen Patien-
tin mit einem Ausgangswert des Serumcholesterins von 504
mg% waren folgende Ergebnisse zu verzeichnen:

Ausgangswert: 504mg%

Maisoel: 253mg%

Menhadenoeel: 158mg%

Maisoel: 197mg%

Die Jodsahl von Maisoel beträgt 126.

" " " Menhadenoeel " 179.

Horlick und Craig(41) erreichten durch 80g Äthyllinoleat täglich bereits nach sieben Tagen bei einer 27 jährigen Patientin einen Abfall des Serumcholesterins von 321mg% auf 291mg%. Malmros(42) und Kinsell(39) sahen ebenfalls bei einer fettfreien Diät, der Äthyllinoleat zugegeben wurde, eine deutliche Senkung des Serumcholesterinspiegels.

Anthony u.M.(43) berichten: In der Mehrzahl der Fälle war keine nennenswerte Senkung des Cholesterinspiegels oder der Phospholipoide im Serum zu verzeichnen, nachdem Linol-, Linolen -und Arachidonsäure gegeben worden waren. Eine erstaunliche Senkung des Serumcholesterins wurde durch eine Mischung von 46% Linol-, 46% Linolen -und 2% Arachidonsäure erreicht.

Halden(44) schreibt, daß auch die Cholesterinester in den atheromatösen Plaques zu etwa 40% aus Linolsäure bestehen, woraus gefolgert wird, daß Arteriosklerose nicht durch Mangel an Linolsäure zustandekommt.

Auf welche Weise die Polyensäuren eine Verminderung der Serumcholesterinwerte bewirken, ist unbekannt.

Gordon(45) beobachtete nach Gabe von ungesättigten Fettsäuren eine vermehrte Ausscheidung von Gallensäuren im Stuhl. Lewis(46) fand bei drei Patienten mit Gallengangsfistel nach Verabreichung von Sonnenblumenoel und Baumwollsamenoel eine vermehrte Gallensäureausscheidung, die nach Gabe von gesättigten Fetten, hydrogenisiertem Kokosfett, niedriger war.

Wood und Migikowsky (47) nehmen an, daß durch ungesättigte Fettsäuren die Cholesterinsynthese gehemmt wird.

Aus Tierversuchen ist bekannt, daß bei Zufuhr größerer exogener Cholesterinmengen die endogene Synthese stark eingeschränkt wird (48), sodaß auf diese Weise eine Art Selbstregulation erreicht wird. Im Hungerzustand ist sowohl die Synthese der Fettsäuren als auch die des Cholesterins gedrosselt. Umgekehrt ist es bei reichlichem Fettverzehr. Man darf aus einem erhöhtem Serumcholesterinspiegel noch nicht den Rückschluß auf eine gesteigerte Cholesterinsynthese ziehen, vielmehr könnten dabei physikalische Phänomene (Lösung) eine Rolle spielen, die durch eine Vermehrung der Neutralfette im Serum unterhalten wird. Es muß darauf hingewiesen werden, daß die Höhe des Serumcholesterinspiegels keine Rückschlüsse auf die Syntheserate zuläßt. Es kann durch die Neutralfett- oder Phosphatidhyperlipämie zu einer Extraktion des Cholesterins aus den Organen kommen und damit zu einer Anreicherung im Serum.

K. Lang (49) weist darauf hin, daß hinsichtlich der Kettenlänge Unterschiede zwischen den Fettsäuren bestehen. So oxydieren die kurzkettigen Fettsäuren schneller zu CO_2 , sie zeigen den "fettsparenden Effekt der Kohlenhydrate", ferner werden sie ausser in der Haut weder im Depotfett noch in der Leber abgelagert, noch in Phosphatide eingebaut. Ihr Abbau durch β -Oxydation scheint so schnell zu erfolgen, daß der Einbau in Triglyceride und Phosphatide

erschwert wird. Die mittellangen Fettsäuren gelangen nicht wie die langkettigen über den ductus thoracicus in den großen Kreislauf, sondern werden der Leber auf portalem Weg direkt zugeführt. Eggstein und Schettler (507) berichten, daß die kurzkettigen Fettsäuren in der Leber nahezu quantitativ umgebaut oder verbrannt werden. Bei drei Laparatomien in der Universitätsklinik in Marburg fanden sie nach Zufuhr von einem Gemisch mittellanger Fettsäuren im Lebervenenblut nicht mehr Neutralfett als im Cubitalvenenblut. Sie schreiben weiter, daß Stevens und Chaikoff beweisen konnten, daß Capryl-, Caprin -und Laurinsäure in langkettige Fettsäuren überführt werden. Die schnelle Metabolisierung und der unterschiedliche Transport erklären die signifikant geringere Lipämie gegenüber anderen Fetten. Da Butter und Kokosfett nieder-kettige Fettsäuren enthalten, und da sie bekannt dafür sind, daß sie den Serumcholesterinspiegel ansteigen lassen, vermutet man eine Erhöhung des Cholesterins durch kurz-kettige Fettsäuren. Auch Malmros habe einen Anstieg des Cholesterinspiegels durch Laurinsäure beobachtet. Eggstein und Schettler konnten nachweisen, daß nach einigen Stunden der Fettanstieg im Serum nach Verabreichung einiger Fettsäuren unterschiedlich war. Nach Gabe von:

Triolein - Fettanstieg im Serum

Capryl-, Caprin -und Laurinsäure - Abfall der Lipämie

Äthyllinoleat - Anstieg der Lipämie

Tristearat - Abfall der Fette im Serum

Es zeigte sich, daß die alimentäre Lipämie nach Triolein signifikant höher ist als nach einem Gemisch aus mittellangen Fettsäuren. Letztere ergeben überhaupt keine Lipämie. Die alimentäre Lipämie der Linolsäure ist der nach Triolein vergleichbar. Nach Trioleingabe blieben die Cholesterinwerte unverändert, nach Gabe mittellanger Fettsäuren streuten sie. Nach Zuführung von Butter kam es zu einer starken Lipämie, während das Cholesterin sich nicht veränderte. Kokosfett zeigte einen erheblich niedrigeren Serumlipidgehalt als Butter. Langkettige Fettsäuren haben also einen höheren Serumlipidgehalt zur Folge als kurzkettige Fettsäuren.

II AUFGABENSTELLUNG

Nach Angaben von Bucher u. a.

(51-52) wurde bisher im Isotopenlabor der Medizinischen Poliklinik mit Hilfe eines fettsäuresynthetisierenden Enzymsystems aus Taubenlebern die Bildung höherer Fettsäuren aus C^{14} -Acetat in vitro untersucht. Weiterhin wurden auch in vivo Versuche durchgeführt, mit denen nach Verfütterung von C^{14} -Acetat der Einfluss verschiedener Gallen- und Fettsäuren auf das Ausmaß der Fettsynthese festgestellt wurde. In Fortführung dieser Versuche soll in der vorliegenden Arbeit nach Verfütterung verschiedener Fettsäuren der Einfluss auf die Höhe des Leber- und Serumcholesteringehaltes ermittelt werden. Die Untersuchungen wurden mit folgenden Fettsäuren an Ratten durchgeführt.

Propionsäure C 3

Undecylsäure C 11

Buttersäure C 4

Caprylsäure C 8

Caprinsäure C 10

Palmitinsäure C 16

Oelsäure C 18 , Doppelbindung 9:10

Erucasäure C 22 , Doppelbindung 13:14

Linolsäure, Doppelbindung 9:10, 12:13

Linolensäure, Doppelbindung 9:10, 12:13, 15:16

Arachidonsäure, Doppelbindung, 5:6, 8:9, 11:12, 14:15

Lenic HP, Fettsäurengemisch + Vitamin E und B₆

III METHODIK

Zu den Versuchen werden etwa 200g schwere Ratten verwendet. Die Tiere erhalten in einem leichten Ätherrausch die zu verfütternden Fettsäuren mit einer Magensonde, was mit unterschiedlichen Konzentrationen, für kurze oder längere Zeit, täglich wiederholt wird. Die Fettsäuren werden mit Wasser und einem Emulgator, Tween 20 - ungefähr 1 Tropfen auf 10 ccm Fettsäure-Wassergemisch - , homogenisiert. Neben den Fettsäuren waren die Tiere mit Salat, Brot, Magermilch oder Wasser ernährt worden.

Nach einer bestimmten Fütterungsdauer wird die Ratte getötet und das bei der Dekapitation ausströmende Blut in einem Zentrifugenglas zur Serumcholesterinbestimmung nach Zak aufgefangen.

Ausserdem wird die Leber herauspräpariert und von Magen, Gallenblase und Bindegewebe freipräpariert und gewogen. Anschließend wird sie mit dem äquivalenten Gewicht an aqua bidestillata versetzt und bei 12000 Touren / Min. 2 Minuten in einem elektrischen Homogenisator nach E. Bühler/Tübingen homogenisiert.

1g des Homogenates, also 0,5g Leber entsprechend, werden in einem Rundkolben von 250 ccm Volumen eingewogen und unter Schwenken 50 ccm Bloor'sche Lösung (3Teile Alkohol, 1Teil Äther) zugegeben. Dieses Gemisch wird bei 70 Grad Celsius im Wasserbad des Thermostaten eine Stunde

lang am Rückflusskühler gekocht, um das Cholesterin zu extrahieren. Danach wird der Überstand durch ein Filter dekantiert und der Rückstand mit 50 ccm Chloroform und 15 ccm Äthanol versetzt, um wiederum 1/2 Stunde lang bei 70 Grad Celsius am Rückflusskühler zu kochen. Das Gemisch wird durch den schon benutzten Filter gegossen. Dies so erhaltene Filtrat wird im Wasserbad bei 50 Grad Celsius im Vakuum bis zur Trockne destilliert. Um noch vorhandene Wasserreste zu beseitigen, destilliert man mit 10 ccm 96% igem Alkohol nach. Der Destillationsrückstand wird in 100 ccm Petroläther gelöst. 10 ccm von diesem in Petroläther gelösten Rückstand werden eingedampft und wie das Blut nach der Zak'schen Methode (siehe folgende Seite) weiterbehandelt. Aus der am Eppendorf abgelesenen Extinktion wird das Lebercholesterin folgendermaßen berechnet:

$$E_{\text{Standardwert}} = 0,1$$

$$E_{\text{Versuch}} = X$$

$$X = \frac{E_V \times 0,1}{E_{\text{St.}}} \quad \times 2 \quad \times 100$$

(6g Leber werden mit 6g H₂O homogenisiert)

1g Homogenat entsprechen 0,5g Leber

$$\text{Standardwert: } 236 \quad 236 = 100 \text{ Gamma} \quad X = \frac{377 \times 100}{236}$$

$$\text{Extinktion: } 377 \quad 377 = X \text{ Gamma} \quad X = 160 \text{ Gamma}$$

$$160 \times 10 \times 2 = \underline{\underline{3,2 \text{ mg/g Lebercholesterin}}}$$

Serumcholesterinbestimmung (nach Zak)

Reagentien

Eisenchlorid Stammlösung: 700 mg $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ werden in einem 100 ccm Messkolben p.a. gelöst.

Eisenchlorid-Reaktionslösung: die Stammlösung wird 1:10 mit Eisessig verdünnt. Wöchentlich frisch!

Cholesterin-Standardlösung: 83,3 mg trockenes Cholesterin p. a. werden in einem 100 ccm Messkolben in Eisessig gelöst. (Das Cholesterin wird zuerst mit etwa der Hälfte der Essigsäure im Kolben im Wasserbad erhitzt und nach vollständiger Lösung nach dem Erkalten bis zur Marke aufgefüllt.)

Extraktionslösung: Alkohol abs. (nicht camphervergällt oder benzinvergällt) und Aceton 1:1 gemischt.

Aceton p. a.

Konzentrierte Schwefelsäure p. a.

Arbeitsgang:

In einem 10 ccm Messkolben mit normalem Schliff gibt man etwa 5 ccm des Aceton-Alkoholgemisches, pipettiert 0,2 ccm des Untersuchungsserums dazu und füllt mit Aceton-Alkohol unter kräftigem Schütteln bis zur Marke auf. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert. Während der Filtration bedeckt man den Trichter mit einem Uhrglas, um Verdunsten zu vermeiden.

Gesamtcholesterin:

2,5 ccm des Filtrates (0,5 ccm Serum) werden in ein

Reagenzglas pipettiert und im Wasserbad bis zur Trockne eingedampft. Ein weiteres Reagenzglas wird für den Leerwert aufgestellt. Eindampfungsrückstand und Leerwert werden in gleicher Weise weiterbehandelt.

Man gibt je 6 ccm Eisenchlorid-Reaktionslösung zu. Der Eindampfungsrückstand muß völlig gelöst werden. (Glasstab) Als Standardwert nimmt man 6 ccm einer Verdünnung der Cholesterin-Standardlösung mit der Eisenchlorid-Reaktionslösung. (1:50) Messkölbchen (0,1 mg Cholesterin)

Alle Lösungen unterschichtet man vorsichtig mit je 4 ccm H_2SO_4 , rührt mit dem Glasstab gut durch und läßt 15 Min. im Dunkeln auf Zimmertemperatur abkühlen und liest gegen den Leerwert am Eppendorf mit Filter 545 in 10 mm Cuvetten ab. (Längeres Stehen im Licht zerstört einen Teil der Farbe und gibt zu tiefe Werte.)

Berechnung:

Extinktion $\text{Untersuchungsserum}$ X 200

----- = mg% Gesamtcholesterin

Extinktion $0,1 \text{ mg Cholesterinstandardlösung}$

IV ERGEBNISSE

Bei der Untersuchung des Lebercholesterins (L.Ch.) und Serumcholesterins (S.Ch.) von 13 normalen, unbehandelten(Fettsäure) männlichen und 20 weiblichen Ratten zeigten sich sowohl für das L.Ch. als auch für das S.Ch. bei den männlichen Ratten höhere Werte. Eine schwangere Ratte wies einen um das 3fache gesteigerten S.Ch.Spiegel auf, der Wert für das L.Ch. war etwas erniedrigt.

Männliche Ratten: L.Ch. 5,17mg/g S.Ch. 74mg%

Weibliche Ratten: L.Ch. 4,19mg/g S.Ch. 68,5mg%

Schwangere Ratte: L.Ch. 3,84mg/g S.Ch. 210mg%

Zwischen Lebergewicht, L.Ch. und S.Ch. lassen sich keine Parallelen ziehen. Der Gehalt des L.Ch. ist nicht abhängig vom Gewicht der Leber. Ein hohes L.Ch. geht weder mit einem hohen noch mit einem niedrigen S.Ch. einher, vielmehr kommt beides vor. Die Normalwerte der einzelnen Tiere schwanken ziemlich stark.

Versuchsnummer	Lebergewicht/g	L. Ch. mg/g	S. Ch. mg%
1 männliche R.	7,0	4,76	67
2	7,0	3,96	79
3	6,0	4,78	81
4	8,0	7,00	70
5	8,1	4,44	112
6	7,0	5,52	65
7	7,5	4,20	78
8	6,5	3,88	112
9	4,5	5,40	81
10	6,0	8,24	44
11	5,7	5,64	43
12	8,0	4,90	73
13	6,8	4,50	58
Durchschnittswerte	6,9g =====	5,17mg/g =====	74mg% =====

Versuchs- nummer	Leberge- wicht/g	L. Ch. mg/g	S. Ch. mg%
1 weibl. R.	6,0	3,22	64
2	7,0	3,68	55
3	8,0	4,08	54
4	7,6	3,38	68
5	9,0	4,54	84
6	7,3	3,50	44
7	7,2	6,22	66
8	6,9	3,20	65
9	8,1	3,50	65
10	8,0	4,22	73
11	4,5	3,98	74
12	7,5	5,14	68
13	5,4	4,68	74
14	6,5	4,12	70
15	6,2	3,70	67
16	8,1	4,58	62
17	8,8	3,84	82
18	7,0	5,50	72
19	4,5	3,86	95
20	7,2	4,96	71
	---	----	--
Durchschnitts- werte	7,0g =====	4,19mg/g =====	68,5mg% =====

Als kurzkettige ungeradzahlige Fettsäuren wurden Propion-
säure und Undecylsäure verfüttert. Die Versuche mit Propi-
onsäure mußten ebenso wie mit Buttersäure nach kurzer
Fütterungsdauer abgesetzt werden, da die Ratten schon nach
einmaliger Sondierung der beiden Fettsäuren ein akutes
Krankheitsbild boten. Mehrere Ratten starben infolge
eines enormen Durchfalls und dem damit verbundenen Wasser-
verlust vollständig abgemagert, nachdem sie zum Teil erst
ein -oder zwei Mal gefüttert worden waren. Mit unförmlich
grossen Bäuchen kauerten die kranken Tiere apathisch in
der Ecke ihres Stalles. Bei Entfernung der Leber zeigte es
sich, daß bei fast allen Tieren der Magen wohl um das 4fache
seiner normalen Größe gebläht war, ebenso Dünn -und Dick-

darm. Vermutlich trat in allen Fällen ein Ileus auf. Außer bei Propion -und Buttersäure wurden derartige Vorkommnisse nicht beobachtet. Die Ergebnisse sind also fraglich.

Die Propionsäure hatte auf das L.Ch. und das S.Ch. einen steigernden Effekt. Undecylsäure senkte das L.Ch. Nach dreitägiger Fütterung von täglich 100 und 300mg stieg der Serumcholesterinspiegel an, nach einer längeren Fütterungsdauer von 6 Tagen und einer Tagesdosis von 300mg konnte das S.Ch. um 15% gesenkt werden. Eine schwangere Ratte, die 6x 100mg Undecylsäure erhalten hatte, wies einen Serumcholesterinspiegel von 60mg% auf. Im Verhältnis zu einer ungefütterten schwangeren Normalratte mit einem S.Ch. von 210 mg% eine erstaunliche Senkung.

Versuchsdauer (Tage)	Lebercholesterin mg/g	Serumcholesterin mg%
3X30mg Propionsäure -----	3,56 5,32 5,28 6,08 5,72 4,34	75 84 81 83 78 90 57 136 107 68 77
3X30mg =====	5,5mg/g =====	86mg% =====
3X100mg Undecylsäure -----	4,40 6,50 3,12	99 124 97
3X100mg =====	4,673mg/g =====	107mg% =====

3X300mg	4,88	73
Undecylsäure	5,08	103
-----	----	----
3X300mg	4,98mg/g	88mg%
=====	=====	=====
6X300mg	4,44	69
Undecylsäure	4,50	56
-----	----	----
6X300mg	4,45mg/g	62mg%
=====	=====	=====

Männliche Normalratte: L.Ch. 5,17mg/g
S.Ch. 74mg%

Buttersäure: Ein hohes Angebot an Fettsäure führt zu einem Anstieg des L.Ch. und des S.Ch. Eine um die Hälfte verringerte Menge an Buttersäure, aber über längere Zeit gegeben, führt zu einer Erhöhung des L.Ch., aber zu einer Senkung des S.Ch. um 20%. Die um das Dreifache herabgesetzte Menge läßt den Serumcholesterinspiegel ansteigen. Das L.Ch. bei Gabe von 3X30mg ist um 20% gesenkt.

Versuchsdauer Tage	Lebercholesterin mg/g	Serumcholesterin mg%	
1X120mg	5,68mg/g	139mg%	6 Ratten
=====	=====	=====	
3X120mg	8,13mg/g	110mg%	5 Ratten
=====	=====	=====	
3X 60mg	6,30mg/g	78mg%	4 Ratten
=====	=====	=====	
5X 60mg	6,21mg/g	58mg%	6 Ratten
=====	=====	=====	
3X 30mg	4,12mg/g	94mg%	4 Ratten
=====	=====	=====	
5 X30mg	6,17mg/g	84mg%	2 Ratten
=====	=====	=====	

Männliche Normalratte: L.Ch. 5,17mg/g
S.Ch. 74mg%

Caprylsäure: Bei kurzer Fütterungszeit mit hoher Konzentration erfahren L.Ch. und S.Ch. eine Steigerung. Bei einer nicht zu hohen Konzentration an Fettsäure, über längere Zeit gefüttert, werden L.Ch. und S.Ch. gesenkt.

Versuchsdauer Tage	Lebercholesterin mg/g	Serumcholesterin mg%
3X500mg Caprylsäure	5,96 5,16 6,06	63 78 94
----- 3X500mg =====	----- 5,723mg/g =====	----- 78mg% =====
4X250mg Caprylsäure	6,84 5,72 4,22	108 60 109
----- 4X250mg =====	----- 5,593mg/g =====	----- 92mg% =====
8X250mg Caprylsäure	4,24 4,34 4,36	79 68 65
----- 8X250mg =====	----- 4,31mg/g =====	----- 71mg% =====
8X125mg Caprylsäure	5,98 5,90 5,22	39 52 54
----- 8X125mg =====	----- 5,70mg/g =====	----- 48mg% =====

Männliche Normalratte: L.Ch. 5,17mg/g
S.Ch. 74mg%

Caprinsäure: Mit Caprinsäure wurden die Ratten mit einer hohen Dosis von 250mg über längere Zeit von 15 Tagen und einer mittellangen Zeit von 8 Tagen gefüttert. Bei einer Fütterungsdauer von 15 Tagen konnte eine Senkung des L.Ch. und des S.Ch. erreicht werden. Nach einer Zeit von 8 Tagen

war das L.Ch. um 20% erniedrigt, das S.Ch. jedoch etwas erhöht.

Bei längerer Fütterungsdauer mit um die Hälfte verringerter Gabe von Kaprinsäure war das L.Ch. um die gleiche Menge wie bei doppelter Gabe von Fettsäure herabgesetzt, das S.Ch. jedoch erheblich angestiegen.

Bei einer viermaligen Verabreichung von nur 60mg fiel das S.Ch. beträchtlich ab.

Versuchsdauer Tage	Lebercholesterin mg/g	Serumcholesterin mg%
15X250mg Caprinsäure	4,12 4,78	64 52 67
----- 15X250mg =====	----- 4,45mg/g =====	----- 61mg% =====
8X250mg Caprinsäure	3,70 4,24 4,64	77 65 89
----- 8X250mg =====	----- 4,195mg/g =====	----- 77mg% =====
12X125mg Caprinsäure	5,68 4,38 3,28	101 86 75
----- 12X125mg =====	----- 4,45mg/g =====	----- 87,5mg% =====
4X 60mg Caprinsäure	5,78 5,38 5,16	57 57 46
----- 4X 60mg =====	----- 5,44mg/g =====	----- 53mg% =====

Männliche Normalratte: L.Ch. 5.17mg/g
S.Ch. 74mg%

Palmitinsäure: Eine kurze Fütterungsdauer mit einer hohen Dosis an Fettsäure senkt den Gehalt des L.Ch. und hält das S.Ch. auf normaler Höhe. Eine hohe Konzentration über längere Zeit gegeben, senkt L.Ch. und S.Ch. Ebenso senkte eine mittlere Dosis von Palmitinsäure in kurzer und langer Fütterungsdauer den L. Ch. Gehalt und den S. Ch. Spiegel. Erstaunlich ist, daß bei allen Versuchen mit Palmitinsäure keine Steigerung der Cholesterinwerte resultierte.

Versuchsdauer Tage	Lebercholesterin mg/g	Serumcholesterin mg%
5X250mg Palmitinsäure	3,78 4,10 5,24	75 62 85
-----	----	----
5X250mg =====	4,34mg/g =====	74mg% =====
8X250mg Palmitinsäure	3,96 5,06 3,42 2,92	43 61 78 88
-----	----	----
8X250mg =====	3,84mg/g =====	67mg% =====
6X125mg Palmitinsäure	3,64 3,88 3,54	84 49 86
-----	----	----
6X125mg =====	3,69mg/g =====	73mg% =====
10X125mg Palmitinsäure	3,50 3,62	65 47
-----	----	----
10X125mg =====	3,56mg/g =====	56mg% =====

Männliche Normalratte: L.Ch. 5,17mg/g
S.Ch. 74mg%

Oelsäure: Oelsäure über kurze und längere Zeit gefüttert,

ergab eine Senkung des S.Ch., das L.Ch. blieb auf normaler
Höhe.

Drei Ratten, die einen Monat lang (30X) mit 100mg gefüttert
worden waren, dann 10 Tage normal ernährt wurden und keine
Oelsäure bekamen, zeigen niedrige L.Ch. Werte. Der S.Ch.
Wert lag etwas niedriger als normal.

L.Ch. 3,12mg/g

S.Ch. 66mg%

Versuchsdauer Tage	Lebercholesterin mg/g	Serumcholesterin mg%
10X100mg	3,90	59
Oelsäure	3,92	63
	3,66	40
	4,12	60
	5,08	54
	3,50	59
-----	-----	---
10X100mg	4,03mg/g	60mg%
=====	=====	=====
6X100mg	2,80	57
Oelsäure	4,96	51
	4,82	61
	4,04	74
-----	-----	---
6X100mg	4,2mg/g	61mg%
=====	=====	=====

Weibliche Normalratte: L.Ch. 4,19mg/g
S.Ch. 68,5mg%

Erukasäure:

kurze Zeit - hohe Dosis - 300mg
lange Zeit - hohe Dosis - 200mg
lange Zeit - mittl. " - 100mg
lange Zeit - niedere " - 30mg

In allen Fällen stieg sowohl das L.Ch. als auch das S.Ch.
an. Gelegentlich wurde eine vergrößerte Milz beobachtet.

Versuchsdauer Tage	Lebercholesterin mg/g	Serumcholesterin mg%
6x300mg Erukasäure	4,84 3,98 5,22 4,12 4,88	100 74 95 104 91
----- 6x300mg =====	----- 4,61mg/g =====	----- 93mg% =====
15x200mg Erukasäure	4,96 4,20 3,94 3,42 4,60	53 70 96 80 99
----- 15x200mg =====	----- 4,22mg/g =====	----- 80mg% =====
10x100mg Erukasäure	4,64 4,32 4,24 4,72	105 55 68 63
----- 10x100mg =====	----- 4,48mg/g =====	----- 73mg% =====
14x 30mg Erukasäure	5,16 6,64 5,00 3,72	88 79 61 79
----- 14x 30mg =====	----- 5,10mg/g =====	----- 77mg% =====

Weibliche Normalratte: L. Ch. 4,19mg/g
S. Ch. 68,5mg%

Linolsäure: Linolsäure führt bei kurzdauernder Fütterung mit 30mg Fettsäure zu einem Anstieg des S.Ch. und gleichzeitigem Abfall des L.Ch. Bei einer mittleren Zeitdauer und gleicher Fütterungsmenge ist das Serumcholesterin immer noch erhöht, auch das Lebercholesterin erfährt einen Anstieg. Nach langer Fütterungsdauer sinken L.Ch. und

S.Ch. ab. Das S.Ch. ist um 25% erniedrigt.

Zur Kontrolle wurden männliche Ratten über längere Zeit mit der gleichen Menge gefüttert. Es zeigte sich ebenfalls beim L.Ch. und S.Ch. eine erstaunliche Senkung.

Weibliche Ratten: 15x30mg L.Ch. 3,53 S.Ch. 51,4 N. 4,19/68,5
Männliche Ratten: 13x30mg L.Ch. 4,09 S.Ch. 64,5 N. 5,17/74

Versuchsdauer Tage	Lebercholesterin mg/g	Serumcholesterin mg%
-----------------------	--------------------------	-------------------------

5x30mg	3,62	82
Linolsäure	3,66	92
	3,76	124
	2,86	70
	4,72	67
	3,92	78
-----	----	----
5x30mg	3,76 mg/g	85mg%
=====	=====	=====

9x30mg	6,60	86
Linolsäure	3,80	86
	4,64	77
	4,68	75
	4,36	81
-----	----	----
9x30mg	4,81mg/g	81mg%
=====	=====	=====

15x30mg	4,10	48
Linolsäure	2,94	51
	2,78	59
	3,86	42
	4,00	57
-----	----	----
15x30mg	3,53mg/g	51,4mg%
=====	=====	=====

Weibliche Normalratte: L.Ch. 4,19mg/g
S.Ch. 68,5mg%

Bei weiblichen Ratten, denen zuerst 4x120mg, dann 4x60mg Linolsäure gegeben worden war, stieg das S.Ch. an, während das L.Ch. abfiel. Gab man 4x120mg und anschließend 11x30mg, so fielen L.Ch. und S.Ch. auf normale Werte ab. Wie bei folgenden männlichen Ratten, die mit 4x250mg gefüttert

wurden, zeigen die Werte bei den weiblichen Ratten, die doppelt so lange mit einer mittleren Konzentration behandelt wurden, einen Anstieg des S.Ch. und einen Abfall des L.Ch. Hohe Konzentrationen haben also einen steigernden Effekt auf das S.Ch. und einen senkenden auf das L.Ch. Beginnt man mit einer mittelstarken Dosierung und geht dann auf niedrige Linolsäuregaben herunter, so normalisieren sich L.Ch. und S.Ch. Dies entspricht der Senkung des Cholesterins durch geringe Linolsäuregabe über lange Zeit.

Versuchsdauer Tage	Lebercholesterin mg/g	Serumcholesterin mg%
4x120mg, 4x60mg Linolsäure	3,90 5,22 3,38 3,22	75 104 123 71
----- 4x120mg, 4x60mg =====	----- 3,90mg/g =====	----- 94mg% =====
4x120, 11x36mg Linolsäure	4,40 4,28 4,10	46 62 96
----- 4x120, 11x30mg =====	----- 4,16mg/g =====	----- 68mg% =====

Weibliche Normalratte: L.Ch. 4,19mg/g
S.Ch. 68,5mg%

Sehr hohe Konzentrationen bei männlichen Ratten über kurze Zeit, ergaben einen Anstieg des S.Ch. und einen geringen Abfall des L.Ch.

4x250mg Linolsäure	3,54 4,64 4,98	111 65 74
----- 4x250mg =====	----- 4,387mg/g =====	----- 83mg% =====

Männliche Normalratte: L.Ch. 5,17mg/g
S.Ch. 74mg%

Linolensäure: 60mg über kurze, mittellange und längere
Zeit gegeben, führt zu einem geringen Anstieg des L.Ch.
und S.Ch. Füttert man die Tiere acht Tage mit der gleichen
Menge und tötet sie nach weiteren acht Tagen, in denen sie
normal ernährt worden waren, so steigen L.Ch. und S.Ch.
nachträglich beträchtlich an.

Versuchsdauer Tage	Lebercholesterin mg/g	Serumcholesterin mg%
3x60mg Linolensäure	3,82 3,86 4,96	76 83 64
----- 3x60mg =====	----- 4,21mg/g =====	----- 72mg% =====
8x60mg Linolensäure	3,60 4,24 3,68 4,42 4,44 5,44	91 66 65 62 65 87
----- 8x60mg =====	----- 4,30mg/g =====	----- 73mg% =====
12x60mg Linolensäure	3,96 4,52 5,74	90 92 47
----- 12x60mg =====	----- 4,74mg/g =====	----- 76mg% =====
8x60mg Linolensäure 8Tage normal =====	5,87mg/g =====	81mg% =====

Weibliche Normalratte: L.Ch. 4,19mg/g
S.Ch. 68,5mg%

Hohe Gaben von Linolensäure an männliche Ratten führten
bei kurzer Fütterungsdauer zu einem Abfall des L.Ch. und
zu einem Anstieg des S.Ch. Bei längerer Fütterung mit ei-
ner hohen Dosis fiel das S.Ch. ab, das L.Ch. stieg jedoch an.

Versuchsdauer Tage	Lebercholesterin mg/g	Serumcholesterin mg%
4x300mg	4,90	108
Linolensäure	4,66	84
-----	-----	-----
4x300mg	4,78mg/g	96mg%
=====	=====	=====
8x300mg	7,72	66
Linolensäure	6,56	70
	5,72	82
-----	-----	-----
8x300mg	6,60mg/g	73mg%
=====	=====	=====

Männliche Normalratte: L.Ch. 5,17mg/g
S.Ch. 74mg%

Arachidonsäure: In kurzer Zeit eine hohe Dosis, und zwar

250mg verabreicht, führt zu einer Senkung des L.Ch. und
des S.Ch. Bei einer mittleren und geringen Gabe an Fett-
säure ist ein Anstieg zu verzeichnen.

Versuchsdauer Tage	Lebercholesterin mg/g	Serumcholesterin mg%
4x250mg	4,24	68
Arachidonsäure	4,52	56
	5,76	85
-----	-----	-----
4x250mg	4,84mg/g	70mg%
=====	=====	=====
8x100mg	9,88	82
Arachidonsäure	8,08	77
	5,76	98
-----	-----	-----
8x100mg	7,91mg/g	86mg%
=====	=====	=====
3x50mg	5,66	68
Arachidonsäure	5,24	78
	5,28	87
-----	-----	-----
3x50mg	5,39mg/g	77mg%
=====	=====	=====

Männliche Normalratte: L.Ch. 5,17mg/g
S.Ch. 74mg%

Lenic HP: Lenic HP, ein cholesterinsenkendes Präparat

einer amerikanischen Firma, das außer einem Fettsäuren-
gemisch noch Vitamin B₆ und E enthält, senkte das S.Ch.
und ließ das L.Ch. ansteigen. Das Präparat ist aus fol-
genden Fettsäuren zusammengesetzt:

Linoleic acid 445mg

Linolenic acid 18mg

Oleic acid 155mg

Tetranic

Pentanoic acid 90mg

Hexanoic

*saturated fatty 90mg
acids*

Tocopherols 9mg

Niacin 100mg

<i>Versuchsdauer</i>	<i>Lebercholesterin.</i>	<i>Serumcholesterin</i>
<i>Tage</i>	<i>mg/g</i>	<i>mg%</i>

<i>7x1 Kapsel</i>	<i>9,32</i>	<i>51</i>
-------------------	-------------	-----------

<i>Lenic HP</i>	<i>4,96</i>	<i>66</i>
-----------------	-------------	-----------

	<i>4,82</i>	<i>48</i>
--	-------------	-----------

-----	-----	---
<i>7x1 Kapsel</i>	<i>5,39mg/g</i>	<i>55mg%</i>
=====	=====	=====

Männliche Normalratte: L.Ch. 5,17mg/g
S.Ch. 74mg%

Zusammenstellung der Ergebnisse:

Fütterung:	Männlich:		Weiblich:	
	L. Ch. mg/g	S. Ch. mg%	L. Ch. mg/g	S. Ch. mg%
Normal:	5,17	74	4,19	68,5
Propionsäure	3x 30mg	5,5		
Undecyl-	3x 30mg	4,67***		107
säure	3x100mg	4,98***		88
	3x300mg	4,45***		62***
Butter-	1x120mg	5,68		139
säure	3x120mg	8,13		110
	3x 60mg	6,30		78
	5x 60mg	6,21		58***
	3x 30mg	4,12***		94
	5x 30mg	6,17		84
Capryl-	3x500mg	5,72		78
säure	4x250mg	5,59		92
	8x250mg	4,31***		71***
	8x125mg	5,70		48***
Caprin-	15x250mg	4,45***		61***
säure	8x250mg	4,19***		77
	12x125mg	4,45***		87,5
	4x 60mg	5,44		53***
Palmitin-	5x250mg	4,34***		74***
säure	8x250mg	3,84***		67***
	6x125mg	3,69***		73***
	10x125mg	3,56***		56***
Öl-	10x100mg		4,03***	60***
säure	6x100mg		4,20	61***
	30x100mg		3,12***	66***
u. 8. Tage normal				
Eruka-	6x300mg		4,88	93
säure	15x200mg		4,22	80
	10x100mg		4,48	73
	14x 30mg		5,10	77
Linol-	5x 30mg		3,76***	85
säure	9x 30mg		4,91	81
	15x 30mg		3,53***	51,4***
	4x250mg	4,38***		83
	13x 30mg	4,09***		64,5***
	4x120, 4x 60mg		3,90***	94
	4x120, 11x 30mg		4,16***	68***
Linolen-	3x 60mg		4,21	72
säure	8x 60mg		4,30	73
	12x 60mg		4,74	76
	8x 60mg		5,84	81
8 Tage normal				
	4x300mg	4,78***		96
	8x300mg	6,60		73***
Arachidon-	4x250mg	4,84***		70***
säure	8x100mg	7,91		86
	3x 50mg	5,39		77
LenicHP	7x1Kapsel	6,37		55***

V DISKUSSION

Bei dem Versuch, den Cholesteringehalt der Leber beziehungsweise den Cholesterinspiegel im Serum durch Verfütterung von Fettsäuren herabzusetzen, wäre zu erwarten gewesen, daß bei Hemmung der Cholesterinsynthese in der Leber auch der Serumcholesterinspiegel erniedrigt wird.

Da die cholesterinsenkende Wirkung der Fettsäuren von der Menge und Zeitdauer der Fütterung abhängig zu sein scheint, und dafür eine noch größere Vielzahl von Versuchen erforderlich wäre, können die Versuche dieser Arbeit nur als ein Beitrag zu diesem Problem gewertet werden. Es müßten in weiteren Versuchen Grenz- und Optimalwerte bestimmt werden.

Ein Anstieg des Lebercholesterins ist nur gelegentlich mit einem Abfall des Serumcholesterins verbunden. Vielmehr zeigte sich bei deutlicher Senkung des Lebercholesterins durch Undecyl-, Caprin-, Palmitin- und Linolsäure in optimalen Konzentrationen auch ein erniedrigter Serumcholesterinspiegel. Die vorliegenden Ergebnisse lassen eine direkte Hemmung der Synthese vermuten, die dann, wie zu erwarten, mit einem niedrigen Serumcholesterinspiegel einhergeht. Bei Linolen- und Erukasäure dagegen ist die Synthese gesteigert und gleichzeitig finden sich hohe Serumcholesterinwerte. Bei hohen Konzentrationen von Butter- und Caprylsäure, steigt das

Lebercholesterin mit dem Serumcholesterin an.

Eine Senkung des Serumcholesterins wurde besonders bei Verfütterung kurzkettiger Fettsäuren, Undecyl-, Butter-, Capryl -und Caprinsäure erzielt, bei der Verfütterung langkettiger Fettsäuren besonders durch Oel-, Linol-, Arachidon -und Palmitinsäure. Entgegen allen Vermutungen und Literaturangaben über die Wirkung gesättigter Fettsäuren, ist, sowohl die Senkung des Lebercholesterins, als auch die des Serumcholesterins durch Palmitinsäure, in unserer Versuchsanordnung erstaunlich.

Es erhebt sich die Frage, ob eine große Menge an verfütterten Fettsäuren nicht zu einer Leberparenchymschädigung führt und daraus möglicherweise die hohen oder niedrigen Serumcholesterinwerte zu erklären sind.

Die senkende Wirkung auf den Serumcholesterinspiegel durch Ienic HP läßt es ratsam erscheinen, nicht einzelne Fettsäuren allein zu verabreichen, sondern Gemische von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren zu geben.

Schettler sagt: " Wir sollten feststellen, welche Mengen an Fetten mit gesättigten Fettsäuren durch solche mit ungesättigten Fettsäuren in ihrer Wirkung auf die Blutlipide ausgeglichen werden. Wir müssen uns hüten, den Wert oder Unwert eines Fettes lediglich nach dem Gehalt an ungesättigten oder gesättigten Fettsäuren zu beurteilen. " (53)

VI ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der senkende Effekt verschiedener Fettsäuren auf den Cholesteringehalt in der Leber und im Serum untersucht.

Propionsäure steigert Leber -und Serumcholesterin.

Undecylsäure senkt bei kurzdauernder Fütterung mit einer niedrigen, mittleren und hohen Konzentration den Gehalt des Lebercholesterins, bei höherer Dosierung wird auch der Serumcholesterinspiegel herabgesetzt.

Buttersäure läßt Leber -und Serumcholesterin ansteigen. Bei längerer Fütterungsdauer mit mittlerer Konzentration an Fettsäure wird das Serumcholesterin signifikant herabgesetzt.

Caprylsäure über längere Zeit in mittlerer und niedriger Dosierung verabreicht, senkt das Serumcholesterin.

Caprinsäure senkt bei langer Fütterung mit hoher Konzentration das Lebercholesterin. Bei geringer Menge an Fettsäure und kurzer Fütterungszeit wird das Serumcholesterin erniedrigt.

Palmitinsäure senkte erstaunlicherweise als gesättigte Säure Leber -und Serumcholesterin in allen Versuchen.

Erukasäure zeigt einen cholesterinsteigernden Effekt.

Linolsäure senkt bei geringer Menge an Fettsäure über lange Zeit gegeben den Serumcholesterinspiegel, ebenso das Lebercholesterin, welches auch durch hohe Konzentration beeinflusst wird.

Linolensäure steigert Leber -und Serumcholesterin.

Arachidonsäure, eine große Menge in kurzer Zeit gegeben,

senkt Leber -und Serumcholesterin.

Lenic HP, ein Fettsäurengemisch, das außerdem Vitamin B₆

und E enthält, steigert das Lebercholesterin und senkt das
Serumcholesterin.

Ausser Propion-, Eruka -und Linolensäure hatten alle bei
den Versuchen verwendeten Fettsäuren in optimalen Dosen
eine Senkende Wirkung auf den Gehalt des Leber -oder
Serumcholesterins. Die cholesterinsenkende Wirkung ist
abhängig von der Menge an Fettsäure und der Fütterungs-
dauer, was bei den einzelnen Fettsäuren unterschiedlich
ist.

VII LITERATURVERZEICHNIS

- 1 A. Butenandt, *Mü. Med. Wochenschrift*, 102:1755, 1960
- 2 L. Ruzicka, *Experimentia* 9:357, 1953
- 3 N. L. R. Bucher, K. McGarrah, E. Gould and A. V. Loud
J. biol. chem. 263, 1959
- 4 W. Halden, L. Prokopp, *Med. Klinik*, 52:47, 1957
- 5-8 K. Bloch u. a., *J. biol. chem.*, 145:625, 1942, 149:505, 1943,
159:45, 1945, 162:441, 1946.
- 9 Langdon, R. G. und K. Bloch, *J. biol. chem.*, 200:129, 135, 1953
- 10 Schneider, P. B., R. B. Clayton u. K. Bloch, *J. biol. chem.*
224:941, 1957
- 11 U. Henning, *Dtsch. med. Wschr.*, 84:760, 1959
- 12 Tavormina, P. A., M. H. Gibbs, J. W. Huff, *J. Amer. Chem. Soc.*, 78,
4498, 1956
- 13 W. Knipping, *Mü. Med. Wochenschrift*, 38:1831, 1960
- 14 G. Schettler, *Klinik der Arteriosklerose und ihre Beziehungen zur Ernährung*, in *Arteriosklerose und Ernährung*, Verlag Steinkopf, Darmstadt 1959, Seite 64
- 15 G. Schalllock, *Zur pathologischen Anatomie der Arteriosklerose*, Verlag wie bei 14, Seite 2
- 16 Böhle, E. R. Biegler, G. Hohnbaum, *Medizinische*, Seite 664
1958
- 17 W. Selberg, *Beitr. Path. Anat.* 110:165, 1958
- 18 K. Brückel, H. Jobst, *Atherosklerose u. Fettstoffwechsel*
Seite 5
- 19 G. Schettler, *Dtsch. med. Wschr.* 78:989, 1953
- 20 G. Schettler, im *Handbuch der inn. Medizin: Lipoidosen VII/2* (Heidelberg-Göttingen-Berlin)
- 21 Brunner, D., Gideon Manelis, K. Loebe, *Lancet* 1071 (1959)
- 22 W. Schrade, E. Böhle, R. Biegler, R. Teicke, B. Ulrich,
Klin. Wschr., 1960, Seite 752
- 23 Weitzel, G. Buddecke, E. König, H., *Z. Physiol. Chem.*
Seite 310 (1958)

- 24 H. Dam, Die essentiellen Fettsäuren, in: die ernährungsphysiologischen Eigenschaften der Fette, Verlag Steinkopff 1958, Seite 22
- 25 Von Brand, V., Med. Klinik 1960 Seite 724
- 26 Brückel, K., Jobst, H., Atherosklerose und Fettstoffwechsel Seite 20
- 27 Beverly, St., M. Elmlinger, J. Gofmann, O. DeLalla, Metabolism, 1:117, 1959
- 28 Bauer, H. G., Th. McGavach, L. Swell, Metabolism 1:490, 1959
- 29 Heptinstal, R. H., Porter, K. H., Brith. Exp. 38:49, 1957
- 30 Tygestrup, N., Winkler, K., Warburg, E., Lancet, Seite 503, 1959
- 31 U. Ritter, Ärztl. Wschr. 1958 Seite 488
- 32 Popjak, B., R. Cornforth, K. Clifford, Lancet 1960 Seite 1270
- 33 Kinsell, L. W. u. a. J. Endocrinol. Metabolism 12:909, 1952
- 34 Ahrens jr. E., J. Hirsch, L. Peterson, W. Stoffel, J. A. M. A. 94:2198, 1959
- 35 Keys, A., J. T. Anderson, Grande, F., Lancet Seite 959, 1957
- 36 Malmros, H. u. G. Wigand, Lancet 1957 Seite 1
- 37 Schettler, G. u. M. Eggstein Dtsch. med. Wschr., 83:702, 750, 1958
- 38 Ahrens, E. u. a. Lancet 1959 Seite 115
- 39 Kinsell, L. W. R. W. Splitter, Lancet 1958 Seite 334
- 40 wie 38
- 41 Horlick, L., Craig, B. Lancet 1957 Seite 566
- 42 Malmros, H., Lancet 1958 Seite 1010
- 43 M. Anthony Amer. J. of Medicine 6:890, 1960
- 44 W. Halden, in: Physiologisch-chemische Grundlagen der Arteriosklerose, Verlag wie bei 14, Seite 33
- 45 Gordon, H. Lewis, B., Eales, L., Bock, J. F., Lancet 1957 Seite 1009

- 46 *Lewis, B., Lancet 1958 Seite 1090*
- 47 *Wood, J. H. u. Migikowsky, B. B. Canad. J. Biochem. Physiol. 34:861, 1956*
- 48 *Schön, H., N. Hennig, Dtsch. med. Wschr. 31:1386, 1959*
- 49 *K. Lang, in: die ernährungsphysiologischen Eigenschaften der Fette, Verlag wie bei 24, Seite 109*
- 50 *Eggstein, M. u. G. Schettler, Klin. Wschr., 37:487, 1959*
- 51 *Bucher, N. L. R., Frantz, jr., J. D., J. biol. chem. 206:471 1954*
- 52 *Bucher, NLR., Mc. Garrahan, K., J. biol. chem. 222:1, 1956*
- 53 *G. Schettler, in: Arteriosklerose und Fettstoffwechsel, Verlag wie bei 14, Seite 71*

LEBENS LAUF

Am 25. Mai 1935 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. med. Jüttemann und seiner Ehefrau Maria-Antonie, geb. Frye, in Münster/Westfalen geboren.

Vom Herbst 1941 bis zum Sommer 1946 besuchte ich die Volksschule in Iserlohn.

Im Sommer 1946 trat ich in das Neusprachliche Mädchen-gymnasium in Iserlohn ein und bestand dort am 1. März 1956 das Abitur.

Mein medizinisches Studium begann ich in Münster/Westf., wechselte im 3. Semester nach Freiburg/Brsg. über und bestand dort am 29. Oktober 1958 das Physikum.

Nach dem 1. klinischen Semester in Düsseldorf ging ich nach München, um dort das Studium zu beenden. Das Staatsexamen bestand ich im Februar 1962.

